

(2) 按照专利合作条约所公布的国际申请

10/539497

PCT/CN2003/000994

(19) 世界知识产权组织
国际局(43) 国际公布日:
2004年7月1日(01.07.2004)

PCT

(10) 国际公布号:
WO 2004/054596 A1

(51) 国际分类号: A61K 35/78, A61P 13/08

(21) 国际申请号: PCT/CN2003/000994

(22) 国际申请日: 2003年11月24日(24.11.2003)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权: 02148571.2 2002年12月18日(18.12.2002) CN

(71) 申请人(对除美国以外的所有指定国): 澳美制药厂有限公司(BRIGHT FUTURE PHARMACEUTICAL LABORATORIES LIMITED) [CN/CN]; 中国香港新界元朗工业邨宏富街八号澳美制药中心, Hong Kong (CN)。

(72) 发明人: 及

(75) 发明人/申请人(仅对美国): 董辉(DONG, Hui) [CN/CN]; 中国香港马鞍山听涛雅苑5座10楼C室, Hong Kong (CN)。

(74) 代理人: 南京知识律师事务所(NAN JING LAW OFFICE OF INTELLECTUAL PROPERTIES); 中国江苏省南京市广州路177号2楼B座, Jiangsu 210024 (CN)。

(81) 指定国(国家): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NL, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) 指定国(地区): ARIPO专利(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚专利(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲专利(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI专利(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

根据细则4.17的声明:

- 关于申请人在国际申请日有权要求该在先申请的优先权(细则4.17(iii))对除美国以外的所有指定国
- 发明人资格(细则4.17(iv))仅对美国

本国际公布:

- 包括国际检索报告。

所引用双字母代码和其它缩写符号, 请参考刊登在每期PCT公报期刊起始的“代码及缩写符号简要说明”。

(54) Title: A MEDICAMENT CONTAINING EPIMEDIUM EXTRACT FOR TREATMENT OF PROSTATIC HYPERPLASIA AND PROSTATITIS

(54) 发明名称: 淫羊藿提取物在制备药物中的应用

(57) Abstract: The invention discloses a medicament for treatment of prostatic hyperplasia and prostatitis. The medicament contains flavonoid and polyose extracted from Epimedium plants in weight ratio 2-8:8-2, in which flavonoid from Epimedium contains 20-90% flavone and the molecule weight of polyose is 1000-700000 DoI. It also may add extracts from dried roots of *Panax ginseng*, pollen, dried roots of *Astragalus membranaceus* or *A. Membranaceus mongholicus*, dried roots of *Phellodendron chinese* or *P. Amurense* as active ingredients. It has no side effect.

(57) 摘要

本发明公开了一种治疗前列腺肥大和前列腺炎的药物, 它含有从淫羊藿属植物中提取的淫羊藿黄酮和多糖类, 二者重量比为 2-8: 8-2, 其中淫羊藿黄酮中含 20-90% 黄酮, 多糖分子量为 1000 到 700000; 还可以加入人参、花粉、黄芪、黄柏提取物。该药物无任何副作用。

WO 2004/054596 A1

一种治疗前列腺肥大和前列腺炎的含淫羊藿提取物的药物

技术领域

本发明涉及治疗前列腺肥大的淫羊藿提取物及其在制备药物中的应用,具体为淫羊藿黄酮和多糖类成份与载体或其它中药提取物组配,制备治疗前列腺肥大及前列腺炎的药物。

背景技术

淫羊藿为小檗科 (Berberidaceae) 淫羊藿属 (Epimedium) 植物 barrenwort, 有淫羊藿 *Epimedium brevicornum*, 箭叶淫羊藿 *E. sagittatum*, 柔毛淫羊藿 *E. pubescens*, 乌山淫羊藿 *E. wushanense*, 及朝鲜淫羊藿 *E. koreanum* 的干燥地上部分。它具有补肾壮阳、强筋骨和祛风湿的功效, 用于治疗阳痿遗精、筋骨痿软、风湿痹痛等功效。淫羊藿主要含有黄酮、多糖、木脂素和生物碱等化学成分。临床应用和药理实验报道认为, 淫羊藿黄酮类成分或多糖类成分具有治疗心血管疾病、增强人体免疫力、调节性功能、治疗骨质疏松及抗衰老的作用。但是, 至今这些临床及药理实验均是将其黄酮与多糖分别单独地进行研究。

发明内容

本发明要解决的技术问题是提供一种淫羊藿有效部位组配的药用组合物, 其与常规载体和/或若干其它具有协同作用的中药提取物组配, 制备治疗前列腺肥大及前列腺炎的药物组合物, 其应该疗效显著, 且基本无毒副作用, 尤其符合老人用药及长期用药的要求。

为解决上述技术问题, 本发明提供下述技术方案。

一种用于制备治疗前列腺肥大的药物组合物, 其特征在于: 含有淫羊藿属植物中提取的按重量比计 2-8 份: 8-2 份的总黄酮与多糖类; 总黄酮中黄酮含量为 20-90%; 多糖的分子量范围为 1000 至 700000。

所述的药物组合物中, 淫羊藿总黄酮与多糖类的配比可以为 3-6 份: 7-4 份; 总黄酮中淫羊藿甙与淫羊藿甙 I 的含量为 10-90%; 多糖的分子量范围为 45000 至 620000。

前述药物组合物中的淫羊藿提取物以如下方法制备:

取淫羊藿药材, 用含 60-95% 有机溶剂的水溶液提取, 提取液减压回收有机

溶剂后的残留物上大孔吸附树脂柱 D101 或 D140, 用水与乙醇的混合溶剂梯度洗脱, 收集 30-85%乙醇液部分, 减压回收, 干燥得总黄酮, 总黄酮中黄酮含量为 20-90%;

取 60-95%有机溶剂的水溶液提取过后的淫羊藿药渣, 用水提取, 浓缩水提取液, 加入乙醇, 使含醇量达到 70-85%, 静置, 滤得多糖粗品;

取多糖粗品溶于水后, 加入氯仿: 正丁醇按体积比 3-6: 1 份的混合液, 滤除蛋白质, 滤液用分子量为 1000 的超滤膜超滤, 除去分子量 1000 以下的成分, 浓缩液继续浓缩干燥, 得淫羊藿多糖, 其分子量范围为 1000 至 700000;

将淫羊藿总黄酮与多糖类按重量比计 2-8 份: 8-2 份的配比混合。

所述药物组合物中的淫羊藿提取物的制备方法中, 淫羊藿提取所用的 60-95%有机溶剂的水溶液, 其中有机溶剂为乙醇、丙酮、异丙醇和/或甲醇; 淫羊藿总黄酮与多糖类的配比为 3-6 份: 7-4 份。

所述药物组合物中的淫羊藿提取物的制备方法中, 总黄酮中淫羊藿甙与淫羊藿甙 I 的含量为 10%-90%; 淫羊藿多糖制备方法中, 多糖粗品可再次溶于水, 加入乙醇, 使含醇量达到 70-85%, 静置, 滤取多糖粗品, 多糖的分子量为 45000 至 620000。

前述药物组合物, 其特征在于: 淫羊藿总黄酮与多糖类的配比为 3: 8 份、4: 6 份、5: 5 份、6: 4 份或 7: 3 份; 其可与药学上可接受载体或辅料混合。

一种治疗前列腺肥大及前列腺炎的药物组合物, 其特征在于: 含人参、花粉、黄芪、黄柏和淫羊藿总黄酮和/或淫羊藿多糖类。

该复方药物组合物, 其特征在于: 按重量比计, 含 6-10%人参皂甙的人参提取物 1-6 份、含 10-20%黄酮的花粉或花粉提取物 1-8 份、含 3-5%黄芪皂甙及 20-30%黄芪多糖的黄芪提取物 1-4 份与含 10-15%小檗碱的黄柏提取物 1-6 份, 黄酮含量为 20-90%的淫羊藿总黄酮和/或淫羊藿多糖类 4-16 份。

所述复方药物组合物, 其特征在于: 含人参提取物 1-2 份, 花粉或花粉提取物 2-4 份, 黄芪提取物 1-2 份, 黄柏提取物 1-2 份, 淫羊藿总黄酮和/或淫羊藿多糖类 5-10 份。

前述复方药物组合物, 其特征在于: 可以与药学上可接受的载体或辅料混合, 按常规制成各种口服制剂。

淫羊藿提取物较详细的制备方法描述如下。

将淫羊藿叶粗粉用 60-95% 有机溶剂的水溶液提取 1-4 次，每次提取溶剂的用量为 6-10 ml/g，提取时间 1-3 小时，过滤合并提取液，减压回收有机溶剂，水溶液加入大孔吸附树脂柱（如 D101 或 D140）中，用水及乙醇的混合溶剂洗脱，收集 30%-85% 乙醇液部分，减压回收，干燥得 A 部分。A 部分提取物为总黄酮（即粗黄酮，或黄酮粗品），其中黄酮含量为 20-90%，总黄酮中淫羊藿甙及淫羊藿甙 I 的含量为 10-90%。

取淫羊藿叶粗粉用 60-95% 有机溶剂的水溶液提取后的药渣，用水提取 3 次，水的用量为 6-10 ml/g，提取时间 1-2 小时，过滤合并滤液，浓缩，加入乙醇，使含醇量达到 70-85%，搅匀，静止 12-24 小时，过滤得到沉淀物。如需要可重复精制 3 次，得棕红色多糖粗品。粗多糖溶于 500 毫升水中，加入氯仿：正丁醇（3~6：1）混合溶剂 100-200 毫升，滤除蛋白质，该水溶液用分子量为 1000 的超滤膜超滤，除去分子量 1000 以下的成分，浓缩液继续浓缩干燥，得精制淫羊藿多糖部分 B。多糖分子量在 1000 至 700000，多糖部分按常规测定方法鉴定了 EPS-1 及 EPS-2 两个组分，其分子量分别为 45000 及 620000；多糖由岩藻糖、鼠李糖、阿拉伯糖、木糖、甘露糖、葡萄糖、半乳糖七种单糖组成。另外，本发明还鉴定了四个多糖组分，其分子量分别为：3400、25000、45000 及 520000。

A 部分黄酮类与 B 部分多糖类按一定比例混合，得到所需淫羊藿提取物，实验证明具有良好疗效的 A 部分与 B 部分的比例为 2：8；3：7；4：6；5：5；6：4；7：3 以及 8：2。

临床实验研究表明：本发明的含淫羊藿黄酮与淫羊藿多糖一定配比的药物组合物具有治疗良性前列腺肥大疾病，其对于良性前列腺肥大，总有效率达 93.7%。本组患者临床症状积分下降显著（ $P < 0.01$ ），生活质量显著提高，主要表现为夜尿次数减少，排尿改善。尿流率显著提高（ $P < 0.01$ ），提示梗阻有所减轻。膀胱残余尿量减少（ $P < 0.01$ ）。PSA（前列腺特异性抗原）值治前（ $3.31 \pm 3.68 \mu\text{g/L}$ ）及治疗后（ $3.03 \pm 3.84 \mu\text{g/L}$ ）有所下降，但无统计学意义。

临床实验研究表明：本发明的淫羊藿提取物与人参提取物、花粉及花粉提取物、黄芪提取物及黄柏提取物组成的复方，对治疗前列腺肥大兼慢性前列腺炎疾病亦有显著疗效。该组方对良性前列腺肥大及慢性前列腺炎，总有效率达 75.0%。

本组患者临床症状积分下降显著 ($P<0.01$), 生活质量显著提高, 主要表现为夜尿次数减少, 排尿改善。尿流率显著提高 ($P<0.01$), 提示梗阻有所减轻。膀胱残余尿量减少 ($P<0.01$)。PSA (前列腺特异性抗原) 值治前 ($4.41 \pm 5.28 \mu\text{g/L}$) 及治疗后 ($1.84 \pm 1.07 \mu\text{g/L}$) 显著下降 ($P<0.01$)。

本发明的淫羊藿提取物制备工艺简单, 有效组分简单明确, 且有效组分黄酮与多糖之间具有协同治疗作用, 黄酮与多糖相应的配比增进了此种协同疗效, 用于治疗良性前列腺肥大疗效显著。

下面结合实例描述淫羊藿提取物的制备方法及其在制备治疗良性前列腺肥大药物中的应用, 以及淫羊藿提取物、人参提取物、花粉及花粉提取物、黄芪提取物及黄柏提取物组成的复方, 在制备治疗前列腺肥大兼慢性前列腺炎药物中的应用。

具体实施方式

实例 1、不同种淫羊藿植物的黄酮及多糖含量测定

制备淫羊藿提取物的植物包括: 淫羊藿 *Epimedium brevicornum*, 箭叶淫羊藿 *E. sagittatum*, 柔毛淫羊藿 *E. pubescens*, 乌山淫羊藿 *E. wushanense*, 及朝鲜淫羊藿 *E. koreanum* 的干燥地上部分。分别采集于四川、陕西、湖南、湖北、贵州及辽宁等省。其中的总黄酮用 UV 方法测定, 淫羊藿甙 (icarrin) 及淫羊藿甙 I (icarisisid I) 用 HPLC 法测定及多糖含量采用苯酚-硫酸法测定。

测定结果显示, 其中总黄酮的含量 6-20%, 总多糖含量为 13-26%。

种名	产地	含量 (%)			
		淫羊藿甙	淫羊藿甙 I	总黄酮	总多糖
淫羊藿	陕西	1.193	0.445	12.3	20.7
	四川	1.088	0.794	11.6	19.0
箭叶淫羊藿	湖南	0.961	0.190	7.2	15.9
	湖北	0.735	0.110	6.4	13.4
	贵州	3.098	0.084	18.3	26.1
乌山淫羊藿	四川	3.343	0.094	20.1	25.6
	贵州	2.882	0.030	8.9	20.1

柔毛淫羊藿	四川	1.140	0.067	10.2	18.6
朝鲜淫羊藿	辽宁	0.890	0.104	16.9	22.5

实例 2、淫羊藿提取物的制备

淫羊藿(陕西采集)叶粗粉用 500g, 用 3 升 60%乙醇溶液提取 3 次(60°C), 提取时间 2 小时, 过滤合并提取液, 减压回收有机溶剂, 水溶液加入大孔吸附树脂(D101 或 D140 柱, 湿重 1000g), 用 3 升水洗脱, 再用 30%-85%乙醇液洗脱, 减压回收乙醇洗脱液, 干燥得 A 部分 20g 提取物(得率 3%, 黄酮含量 45.8%, 主要成分为淫羊藿甙和次淫羊藿甙)。将过滤后的药渣用 3 升水煮提 50 分钟, 提取 3 次, 过滤合并滤液, 浓缩至 1 升, 过滤, 加入 95%的乙醇, 使含醇量达到 75%, 搅匀, 静止 12 小时, 过滤得到沉淀物。重复水溶醇沉精制 2 次, 得棕红色粗多糖(56g)。粗多糖溶于 500ml 水中, 用氯仿: 正丁醇(5: 1)有机溶剂 100ml 混合, 振荡混匀, 除去蛋白质, 水溶液用分子量为 1000 的超滤膜超滤, 除去分子量 1000 以下的成分, 浓缩液继续浓缩干燥, 得精制淫羊藿多糖部分 B(36.5g)。多糖的分子量在 1000 至 700000。鉴定了 EPS-1 及 EPS-2 两个多糖组分, 分子量分别为 45000 及 620000。多糖由岩藻糖、鼠李糖、阿拉伯糖、木糖、甘露糖、葡萄糖、半乳糖七种单糖组成。另外, 还鉴定了四个多糖组分, 其分子量分别为: 3400、25000、45000 及 520000。

A 部分与 B 分别按 2: 8; 3: 7; 4: 6; 5: 5; 6: 4; 7: 3 以及 8: 2 的比例混合, 得到所需淫羊藿提取物。

制备淫羊藿提取物的植物包括: 淫羊藿 *Epimedium brevicornum*, 箭叶淫羊藿 *E. sagittatum*, 柔毛淫羊藿 *E. pubescens*, 乌山淫羊藿 *E. wushanense*, 及朝鲜淫羊藿 *E. koreanum* 的干燥地上部分。每种植物用量为 500g, 按上述工艺制备。总黄酮中黄酮含量为 20 - 90%。各部分得率结果如下:

种名	产地	A 部分得率	B 部分得率
淫羊藿	陕西	20g, 4%	37g, 7.4%
	四川	10g, 3%	29g, 5.8%
箭叶淫羊藿	湖南	12g, 2.4%	20g, 4.0%
	湖北	8g, 1.6%	30g, 6.0%

	贵州	27g, 5.8%	39g, 7.8%
乌山淫羊藿	四川	23g, 4.6%	42g, 8.4%
	贵州	16g, 3.2%	32g, 6.4%
柔毛淫羊藿	四川	9g, 1.8%	25g, 5.0%
朝鲜淫羊藿	辽宁	18g, 3.6%	28g, 5.6%

实例 3、淫羊藿提取物及人参、花粉、黄芪及黄柏的复方制备

该复方由以下五类组分混合组成：

淫羊藿提取物(总黄酮中黄酮为 40%，总黄酮中淫羊藿甙为 20%；多糖为 40%) 5 份；人参提取物(人参皂甙含量 6-10%) 1 份；花粉或花粉提取物(黄酮含量 10%-20%) 2 份；黄芪提取物(黄芪皂甙 3-5%以上，黄芪多糖 20-30%) 1 份；黄柏提取物(小檗碱 10-15%) 1 份。

淫羊藿提取物按实例 2 中方法制备。

人参提取物(人参皂甙含量 6-10%)制备方法如下：500 克人参粗粉，用 70% 的乙醇水溶液 1-2L 加热回流提取 2-3 次，减压回收乙醇，过滤，蒸干滤液，得人参提取物 160 克。

花粉或花粉提取物(黄酮含量 10-20%)制备方法如下：500 克花粉，用 75% 的乙醇水溶液 1-2L 加热回流提取 2-3 次，减压回收乙醇，过滤，蒸干滤液，得花粉提取物 126 克。

黄芪提取物(黄芪皂甙 3-5%以上，黄芪多糖 20-30%)制备方法如下：500 克黄芪粗粉，用 75% 的乙醇水溶液 2-4L 加热回流提取 2-3 次，减压回收乙醇，过滤，滤液上大孔吸附树脂(D101, 1 公斤)，用水和乙醇水溶液梯度洗脱，收集 30%-85% 的乙醇液，浓缩干燥，得提取物 67 克(含黄芪皂甙 4.7%)。用 75% 乙醇液洗脱后的药渣用水(1L)煮 3 次，过滤浓缩至 1L，加入乙醇使乙醇含量为 75-85%，沉淀精制得多糖部分克。皂甙部分与多糖部分按 7: 3 的比例混合，得黄芪提取物。

黄柏提取物(小檗碱 10%-15%)制备方法如下：500 克黄柏粉碎，用 75% 的乙醇水溶液 1-2L 加热回流提取 2-3 次，减压回收乙醇，过滤，蒸干滤液，得黄柏提取物 96 克。

实例 4、急性毒性研究

淫羊藿提取物：

动物选用 SD 小鼠(昆明种)40 只，体重 $20 \pm 2g$ ，雌雄各半，实验前禁食 16 小时，让其自由饮水。均分 2 组 (n=20)，第一组一次性灌服淫羊藿提取物 I (A: B 为 4: 6 份；A、B 混合后测得：黄酮含量 40%，淫羊藿甙 10%，多糖 60%) $6g/kg$ ，第二组一次性灌服淫羊藿提取物 I $9g/kg$ ，观察 7 天，记录动物给药后食欲、自发活动、粪便、生长发育及死亡情况。同样实验操作，相同的剂量，我们观察了淫羊藿提取物 II (A: B 为 6: 4 份；A、B 混合后测得：黄酮含量 40%，淫羊藿甙 20%，多糖 40%)及淫羊藿提取物 III (A: B 为 7: 3 份；A、B 混合后测得：淫羊藿甙 60%，多糖 30%)及实例 3 淫羊藿复方(淫羊藿、人参、黄芪、花粉及黄柏)对小鼠的急性毒性。

结果显示，淫羊藿提取物 I、II、III 及实例 3 淫羊藿复方经口服灌胃的 LD_{50} 未能测出，因此，口服用药的 LD_{50} 大于 $9g/kg$ 。

实例 5、临床实验研究结果

1、临床实验研究的目的：

- 1) 观察淫羊藿提取物对良性前列腺肥大确切疗效及毒副反应；
- 2) 观察及前述实例 3 中的淫羊藿组方(淫羊藿、人参、黄芪、花粉及黄柏)对前列腺肥大兼慢性前列腺炎的疗效及毒副作用。

2、病人纳入标准：

- 1) 凡符合单纯性前列腺肥大，年龄在 50 岁以上，
- 2) 前列腺肥大伴前列腺炎，年龄在 30 岁以上，
- 3) 症状及体征计分 ≥ 6 分，并伴相应理化检测不同程度异常者，
- 4) 前列腺肥大伴阳痿、早泄者。

病人统计资料如下：

组别	例数	年龄(岁)	病程(年)	合并性功能 障碍例数
良性前列腺肥大*	32	64.90 ± 7.8	11.5 ± 8.7	
前列腺肥大伴 慢性前列腺炎**	24	42.42 ± 12.1	3.5 ± 3.3	24

* 良性前列腺肥大组用淫羊藿提取物;

** 前列腺肥大伴慢性前列腺炎用淫羊藿提取物组方(人参、黄芪、花粉及黄柏)

3、治疗方法

良性前列腺肥大组: 用淫羊藿提取物 (A: B 为 6: 4 份; 混合后测得: 黄酮含量 40%, 淫羊藿甙 20%, 多糖 40%)。剂量: 250mg/粒×3 粒×2 次/天。

前列腺肥大兼慢性前列腺炎组: 用实例 3 淫羊藿提取物复方。剂量: 250mg/粒×3 粒×2 次/天。

4、观察方法: 积分≥6 分作为观察对象。平分见下表:

前列腺肥大临床症状体征计分方法

症状体征	0 分	1 分	2 分	3 分
排尿状况	正常	尿细或线状	尿流断续成线状	尿点滴而下, 不成线
小腹症状	无	满闷感	胀满感	胀满痛
排尿时间	<40 秒	40-50 秒	51-60 秒	>60 秒
尿流率	>15ml/秒	11-15ml/秒	6-10ml/秒	<6ml/秒
残留尿量	10ml	10-50ml	50-100ml	>100ml
前列腺肥大	正常	I 度增生	II 度增生	III 度增生

注: 前列腺肥大增生分度, 参考文献: 吴赛珠, 性激素与老年疾病, 第一版, 北京: 中国科学技术出版社 1998. 171-189。

5、疗效标准

临床控制: 主要症状和体征消失, 积分率降低 90%以上, 理化指标恢复正常。

显效: 主要症状和体征大部分消失, 积分减少 60-89%, 理化指标基本恢复正常。

有效: 主要症状及体征部分减轻或消失, 积分减少 15-59%, 理化指标有所好转。

无效: 主要症状和体征无变化, 甚至加重。

6、毒副反应观察

血常规: 观察治疗前后 RBC、Hb、WBC 及 Plt 变化

尿常规：观察治疗前后尿蛋白及 RBC 的变化

肝功能：观察治疗前后 ALT 及 AST 的变化

肾功能：观察治疗前后 BUN 及 Cr 的变化。

7、统计处理

对计量资料用 $\bar{X} \pm SD$ 表示，配对 t-test 处理；组间处理用 Ridit 检验。

8、结果

1) 良性前列腺肥大与前列腺肥大兼慢性前列腺炎两组治疗前后临床症状积分变化如下表所示。

表 1、两组前列腺肥大临床症状积分变化 ($\bar{X} \pm SD$)

分组	治前积分	治后积分	P 值
良性前列腺肥大	12.16 \pm 2.42	6.26 \pm 1.98	$P < 0.01$
良性前列腺肥大伴炎症	10.42 \pm 2.54	4.88 \pm 2.82	$P < 0.01$

2) 膀胱残余尿量。两组治疗前后的尿残余量显著减少。

表 2、两组膀胱残余尿量变化(单位: mL, $\bar{X} \pm SD$)

分组	治前	治后积分	P 值
良性前列腺肥大	65.93 \pm 60.19	37.19 \pm 43.05	$P < 0.05$
良性前列腺肥大伴炎症	45.83 \pm 53.48	25.41 \pm 34.38	$P < 0.05$

3) 尿流率。两组治疗前后的尿流率显著增加。

表 3、两组尿流率变化(单位: mL/秒, $\bar{X} \pm SD$)

分组	治前	治后积分	P 值
良性前列腺肥大	4.41 \pm 1.44	7.74 \pm 3.33	$P < 0.01$
良性前列腺肥大伴炎症	7.02 \pm 3.29	10.91 \pm 5.46	$P < 0.01$

4) 前列腺特异性抗原(PSA)测定。前列腺肥大兼慢性前列腺炎组 PSA 显著下降。

表 4、两组 PSA 变化(单位: $\mu\text{g/L}$, $\bar{X} \pm SD$)

分组	治前	治后积分	P值
良性前列腺肥大	3.31 ± 3.68	3.03 ± 3.84	$P > 0.05$
良性前列腺肥大伴炎症	4.41 ± 5.28	1.84 ± 1.07	$P < 0.01$

5) 良性前列腺肥大与前列腺肥大兼慢性前列腺炎组总体疗效评价

表 5: 良性前列腺肥大与前列腺肥大兼慢性前列腺炎组总体疗效评价

分组	例数	控制	显效	有效	无效	总有效	总有效率
肥大组	32	2	12	16	2	30	93.8%
肥大兼炎症组	24	1	6	11	6	18	75.0%

两组疗效比较采用 Ridit 分析处理, 结果 $P < 0.05$, 表明良性肥大组总总体疗效优于良性前列腺肥大伴炎症组。

良性前列腺肥大与前列腺肥大伴兼慢性前列腺炎组改善性功能疗效评价: 在良性前列腺肥大与前列腺肥大兼慢性前列腺炎组病人中, 服用实例 3 淫羊藿复方, 剂量: 250mg/粒×3 粒×2 次/天。总体疗效评价为 28.6%病人的阳痿症状得到改善; 50%的早泄病人得到改善。

临床实验研究表明, 淫羊藿提取物对于良性前列腺肥大, 总有效率达 93.7%。本组患者临床症状积分下降显著 ($P < 0.01$), 生活质量显著提高, 主要表现为夜尿次数减少, 排尿改善。尿流率显著提高 ($P < 0.01$), 提示梗阻有所减轻。膀胱残余尿量减少 ($P < 0.01$)。PSA (前列腺特异性抗原) 值治前 ($3.31 \pm 3.68 \mu\text{g/L}$) 及治后 ($3.03 \pm 3.84 \mu\text{g/L}$) 有所下降, 但无统计学意义。

临床实验研究表明, 淫羊藿提取物与人参提取物、花粉及花粉提取物、黄芪提取物及黄柏提取物组成的复方对前列腺肥大兼慢性前列腺炎, 总有效率达 75.0%。本组患者临床症状积分下降显著 ($P < 0.01$), 生活质量显著提高, 主要表现为夜尿次数减少, 排尿改善。尿流率显著提高 ($P < 0.01$), 提示梗阻有所减轻。膀胱残余尿量减少 ($P < 0.01$)。PSA (前列腺特异性抗原) 值治前 ($4.41 \pm 5.28 \mu\text{g/L}$) 及治后 ($1.84 \pm 1.07 \mu\text{g/L}$) 显著下降 ($P < 0.01$)。该组病人中伴有阳痿及早泄性功能的病人有效率分别为 28.6%及 50.0%。

在临床实验研究中, 全部患者未出现任何毒副反应, 治疗前后所有血常规、肝功能、肾功能及尿常规无一例出现异常。

淫羊藿提取物有效组分简单明确，制备方法简单，工艺适合工业化生产，用于制备良性前列腺肥大的药物，临床效果显著。

权 利 要 求

1、一种用于制备治疗前列腺肥大的药物组合物，其特征在于：含有淫羊藿属植物中提取的按重量比计 2-8 份：8-2 份的总黄酮与多糖类；总黄酮中黄酮含量为 20-90%；多糖的分子量范围为 1000 至 700000。

2、根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于：淫羊藿总黄酮与多糖类的配比为 3-6 份：7-4 份；总黄酮中淫羊藿甙与淫羊藿甙 I 的含量为 10%-90%；多糖的分子量范围为 45000 至 620000。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物，其特征在于：淫羊藿提取物以如下方法制备，

取淫羊藿药材，用含 60-95%有机溶剂的水溶液提取，提取液减压回收有机溶剂后的残留物上大孔吸附树脂柱 D101 或 D140，用水与乙醇的混合溶剂梯度洗脱，收集 30%-85%乙醇液部分，减压回收，干燥得总黄酮，总黄酮中黄酮含量为 20-90%；

取 60-95%有机溶剂的水溶液提取过后的淫羊藿药渣，用水提取，浓缩水提取液，加入乙醇，使含醇量达到 70-85%，静置，滤得多糖粗品；

取多糖粗品溶于水后，加入氯仿：正丁醇按体积比 3-6：1 份的混合液，滤除蛋白质，滤液用分子量为 1000 的超滤膜超滤，除去分子量 1000 以下的成分，浓缩液继续浓缩干燥，得淫羊藿多糖，其分子量范围为 1000 至 700000；

将淫羊藿总黄酮与多糖类按重量比计 2-8 份：8-2 份的配比混合。

4、根据权利要求 3 所述的药物组合物，其特征在于：淫羊藿提取所用的 60-95%有机溶剂的水溶液，其中有机溶剂为乙醇、丙酮、异丙醇和/或甲醇；淫羊藿总黄酮与多糖类的配比为 3-6 份：7-4 份。

5、根据权利要求 4 所述的药物组合物，其特征在于：总黄酮中淫羊藿甙与淫羊藿甙 I 的含量为 10%-90%；淫羊藿多糖制备方法中，多糖粗品可再次溶于水，加入乙醇，使含醇量达到 70-85%，静置，滤取多糖粗品，多糖的分子量为 45000 至 620000。

6、根据权利要求 5 所述的药物组合物，其特征在于：淫羊藿总黄酮与多糖类的配比为 3：8 份、4：6 份、5：5 份、6：4 份或 7：3 份；其可与药学上可接

受载体或辅料混合。

7、一种治疗前列腺肥大及前列腺炎的药物组合物，其特征在于：含人参、花粉、黄芪、黄柏和淫羊藿总黄酮和/或淫羊藿多糖类。

8、根据权利要求7所述的药物组合物，其特征在于：按重量比计，含6-10%人参皂甙的人参提取物1-6份、含10-20%黄酮的花粉或花粉提取物1-8份、含3-5%黄芪皂甙及20-30%黄芪多糖的黄芪提取物1-4份与含10-15%小檗碱的黄柏提取物1-6份，黄酮含量为20-90%的淫羊藿总黄酮和/或淫羊藿多糖类4-16份。

9、根据权利要求8所述的药物组合物，其特征在于：含人参提取物1-2份，花粉或花粉提取物2-4份，黄芪提取物1-2份，黄柏提取物1-2份，淫羊藿总黄酮和/或淫羊藿多糖类5-10份。

10、根据权利要求7-9之一所述的药物组合物，其特征在于：可以与药学上可接受的载体或辅料混合，按常规制成各种口服制剂。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN 03/00994

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7): A61K35/78, A61P13/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC(7): A61K35/78, A61P13/08

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Chinese patent applications published by SIPO of China since 1985 and Chinese non-patent literatures published in China

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

WPI(Derwent), CNPAT(CN), JOPAL, CAPS(US), PCB(CN), MIMOSA(JP), ESPACC/ACCESS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN,A, 1194862, 7.Oct.1998(07.10.98), JING Yanyou, full text	1-10
A	CN, A, 1113802, 27.May.1994(27..05.94), SICHUAN Medical Institute, full text	1-10
A	CN, A, 1093600, 19.Oct.1993(19..10.93), JIUJIUSAN SHENLI Health Care Factory, full text	1-10
PZ	WO,A,03040134,15.May.2003 (15.05.03), YAP SOOK PENG et al, abstract	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim (S) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>	<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
--	---

Date of the actual completion of the international search
20.Feb..2004 (20. 02. 04)

Date of mailing of the international search report
18 · MAR 2004 (18 · 03 · 2004)

Name and mailing address of
the State Intellectual Property Office of China (ISA/CN)
6 Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District,
100088 Beijing, China

Authorized officer

张波
ZHANG Weibo
印伟

Telephone No. 86-10-62093734

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN 03/00994

A. 主题的分类

IPC(7): A61K35/78, A61P13/08

按照国际专利分类表(IPC)或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类体系和分类号)

IPC(7): A61K35/78, A61P13/08

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

从 1985 年以来的中国专利局公布的专利申请和公告的专利以及中国出版的非专利文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称和, 如果实际可行的, 使用的检索词)

WPI(Derwent), CNPAT(CN), JOPAL, CAPS(US), PCB(CN), MIMOSA(JP), ESPACC/ACCESS

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求编号
A	CN, A, 1194862, 7.10 月 1998 (07.10.98), 荆延有, 全文	1-10
A	CN, A, 1113802, 27.12 月 1995(27.12.95), 四川省遂宁市医药研究所, 全文	1-10
A	CN, A, 1093600, 19.10 月 1994(19.10.94), 河南省三门峡市九九三神力保健品厂, 全文	1-10
PT	WO, A, 03040134, 15.5 月 2003 (15.05.03), YAP SOOK PENG et al, 摘要	1-10

☐ 其余文件在 C 栏的续页中列出。☐ 见同族专利附件。

* 引用文件的专用类型:

“A”明确叙述了被认为不是特别相关的一般现有技术的文件

“E”在国际申请日的当天或之后公布的在先的申请或专利

“L”可能引起对优先权要求的怀疑的文件, 为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件

“O”涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P”公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T”在申请日或优先权日之后公布的在后文件, 它与申请不相抵触, 但是引用它是为了理解构成发明基础的理论或原理

“X”特别相关的文件, 仅仅考虑该文件, 权利要求所记载的发明就不能认为是新颖的或不能认为是有创造性

“Y”特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 权利要求记载的发明不具有创造性

“&”同族专利成员的文件

国际检索实际完成的日期

20.2 月 2004 (20.02.04)

国际检索报告邮寄日期

18.3 月 2004 (18.03.2004)

国际检索单位名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局 (ISA/CN)
中国北京市海淀区西土城路 6 号(100088)

传真号: 86-10-62019451

授权官员

电话号码: 86-10-62093734

